BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lynavoy 40 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg linerixibat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Paarse, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten (met een diameter van 9 mm), aan één zijde voorzien van de inscriptie ‘GS 3JG’.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lynavoy is geïndiceerd voor de behandeling van cholestatische pruritus bij volwassen patiënten met primaire biliaire cholangitis (PBC).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering van Lynavoy is 40 mg tweemaal daags.

Een alternatieve behandeling dient te worden overwogen bij patiënten bij wie geen positief effect van de behandeling kan worden vastgesteld na drie maanden continue dagelijkse behandeling met linerixibat.

Gelijktijdige toediening met galzuurbindende harsen

Het wordt aanbevolen om Lynavoy minimaal 4 uur vóór of 4 uur na de inname van een galzuurbindende hars in te nemen (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Gemiste doses

Als er een dosis wordt gemist, kan deze zo snel mogelijk alsnog worden ingenomen. Er mag echter geen dubbele dosis worden ingenomen om een gemiste dosis in te halen.

Bijzondere populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten van 65 jaar of ouder (zie rubriek 5.2). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten die ouder zijn dan 65 jaar.

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een licht of matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse A of B). Linerixibat wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse C) of bij patiënten met een hoog risico op leverdecompensatie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Lynavoy bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Het wordt aanbevolen om Lynavoy in zijn geheel door te slikken met water en om Lynavoy in te nemen ongeveer 30 minuten voordat er iets gegeten of gedronken wordt (met uitzondering van water). Op deze manier kan linerixibat het gastro-intestinale lumen bereiken voordat er afgifte van galzuren plaatsvindt (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verhoging van transaminasen

In klinische onderzoeken werden tijdens de behandeling optredende verhogingen van transaminasen waargenomen bij sommige patiënten die linerixibat kregen (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen om voor aanvang van de behandeling met linerixibat de uitgangswaarden van transaminasen (alanineaminotransferase [ALAT] en aspartaataminotransferase [ASAT]) te bepalen, en de transaminasewaarden tijdens de behandeling te monitoren met een frequentie die in lijn is met de gangbare klinische praktijk voor PBC-patiënten. Bij een transaminaseverhoging kan frequentere monitoring nodig zijn. Als een transaminaseverhoging aanhoudt, moet een afweging worden gemaakt tussen de mogelijke risico's en het voordeel van voortzetting van de behandeling.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een licht of matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse A of B) (zie rubriek 5.2). Voordat gestart wordt met behandeling met linerixibat, moet de leverstatus van de patiënt worden beoordeeld en daarbij dient te worden vastgesteld of de patiënt leverdecompensatie heeft of in het verleden decompensatie heeft doorgemaakt. Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot patiënten met ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse C). Gebruik van linerixibat wordt niet aanbevolen bij deze patiënten of bij patiënten met een hoog risico op decompensatie. Indien het toch wordt gebruikt, wordt aangeraden om nauwgezet te monitoren (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Diarree

Diarree is gemeld als een zeer vaak voorkomende bijwerking tijdens gebruik van linerixibat (zie rubriek 4.8). Raad patiënten die last krijgen van diarree aan om alert te zijn op tekenen en symptomen van uitdroging. Behandeling met medicatie tegen diarree kan nodig zijn. Overweeg de behandeling met linerixibat te onderbreken of te stoppen als de diarree aanhoudt.

Deficiëntie van vetoplosbare vitamines

Voor alle patiënten wordt aanbevolen om voorafgaand aan gebruik van linerixibat de concentratie van vetoplosbare vitamines (vitamines A, D, E en K) en de *International Normalised Ratio* (INR-waarde) te bepalen en deze vervolgens te monitoren in overeenstemming met de gangbare klinische praktijk. Als een deficiëntie van vetoplosbare vitamines wordt vastgesteld, dient suppletietherapie te worden voorgeschreven.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Galzuurbindende harsen

Galzuurbindende harsen (zoals colestyramine, colesevelam of colestipol) kunnen zich in de darm aan andere geneesmiddelen, waaronder linerixibat, binden wanneer ze gelijktijdig worden toegediend en kunnen daardoor de werkzaamheid van linerixibat verminderen (zie rubriek 5.2). Het wordt aanbevolen dat patiënten Lynavoy minimaal 4 uur vóór of 4 uur na de inname van een galzuurbindende hars innemen (zie rubriek 4.2).

Ursodeoxycholzuur (UDCA)

UDCA kan gelijktijdig met linerixibat worden toegediend en er zijn geen dosisaanpassingen nodig. In klinische onderzoeken met gelijktijdige toediening van UDCA en linerixibat werden geen klinisch relevante verhogingen van alkalische fosfatase (AF) waargenomen. Het algehele plasmaconcentratieprofiel van UDCA en zijn conjugaten werd echter op relevante wijze veranderd door gelijktijdige toediening van linerixibat. De klinische relevantie van deze veranderingen is vooralsnog onduidelijk. Er moet in de beginfasen van de behandeling goed in de gaten worden gehouden of er wijzigingen in AF optreden en daarna moet dit periodiek worden gecontroleerd, in lijn met de standaard klinische praktijk voor PBC-patiënten (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van linerixibat bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). De systemische absorptie na orale toediening van linerixibat bij mensen is minimaal (zie rubriek 5.2). Daarom wordt verwacht dat de foetale blootstelling aan linerixibat ook minimaal zal zijn.

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Lynavoy te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of linerixibat in de moedermelk wordt uitgescheiden.

In dieronderzoek is uitscheiding van linerixibat in de melk aangetoond; er wordt echter verwacht dat, bij gebruik van de aanbevolen klinische dosis, de neonatale blootstelling via de moedermelk minimaal zal zijn (zie rubriek 5.3). Er worden geen effecten op met moedermelk gevoede zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling aan linerixibat van de borstvoeding gevende vrouw verwaarloosbaar is.

Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Lynavoy moet worden gestaakt dan wel dat moet worden afgezien van behandeling met Lynavoy, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de moeder in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over vruchtbaarheid bij de mens. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte effecten op de vruchtbaarheid of voortplanting bij klinisch relevante blootstellingsniveaus (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lynavoy heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen waren diarree (59%) en buikpijn (23%).

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Het bijwerkingenprofiel van linerixibat werd geëvalueerd in een dataset van gepoolde veiligheidsgegevens (fase 3-onderzoek GLISTEN en fase 2b-onderzoek GLIMMER) met gegevens van in totaal 142 patiënten die tweemaal daags 40 mg oraal linerixibat hadden gekregen gedurende maximaal 24 weken (zie rubriek 5.1). Het merendeel van de bijwerkingen was licht of matig.

De bijwerkingen zijn hieronder (in tabel 1) vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentiecategorie volgens MedDRA. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10) en vaak (≥ 1/100, < 1/10).

Tabel 1. Gemelde bijwerkingen bij patiënten die behandeld werden met Lynavoy

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	**Frequentie**	**Bijwerkingen**
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree Buikpijn
Onderzoeken	Vaak	Alanineaminotransferase (ALAT) verhoogd Aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Diarree

In de dataset van gepoolde veiligheidsgegevens werd diarree waargenomen bij 59% van de patiënten in de linerixibatgroep. Stopzetting van de behandeling vanwege diarree vond plaats bij 4% van de patiënten in de linerixibatgroep. De meeste gevallen deden zich voor binnen 1 week na de start van de behandeling, waren licht van intensiteit en de meeste gingen over tijdens het onderzoek. Geen van de

gevallen was ernstig. Het merendeel van de patiënten die last kregen van diarree, kon doorgaan met het gebruik van linerixibat zonder stopzetting of onderbreking van de behandeling. Bij sommige patiënten hield de diarree aan gedurende de behandeling met linerixibat of trad er opnieuw diarree op. Sommige patiënten kregen een diarreeremmer (bijv. loperamide) om de symptomen te beheersen (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering kan resulteren in symptomen die voortkomen uit een versterking van de bekende bijwerkingen van het geneesmiddel, hoofdzakelijk gastro-intestinale effecten.

In klinische onderzoeken werd linerixibat gegeven aan volwassenen met cholestatische pruritus bij PBC in doses tot 180 mg per dag (toegediend in één dosis en/of verdeeld over meerdere doses) en werd een dosisafhankelijke toename gezien van de incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen (zie rubriek 4.8).

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum. In geval van overdosering moet het gebruik van linerixibat worden stopgezet, moet de patiënt gecontroleerd worden op eventuele tekenen en symptomen en moeten zo nodig algemene ondersteunende maatregelen worden genomen. Verdere behandeling dient plaats te vinden zoals klinisch aangewezen, of volgens het advies van het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum, indien beschikbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: gal- en levertherapie, andere geneesmiddelen voor galtherapie, ATC-code: A05AX08

Werkingsmechanisme

Linerixibat is een lokaal werkende, minimaal geabsorbeerde reversibele remmer van het ileale galzuurtransporteiwit (*ileal bile acid transporter*, IBAT). Het vermindert de heropname van galzuren in het ileum, wat leidt tot toegenomen eliminatie via de feces. Linerixibat heeft een gunstig effect op pruritus bij PBC-patiënten, vermoedelijk als gevolg van een afname van jeukmediatoren, waaronder galzuren in serum, lysofosfatidinezuur (LPA) [gemeten via bepaling van autotaxine als surrogaat] en interleukine 31 (IL-31).

Farmacodynamische effecten

Linerixibat verlaagt bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met cholestatische pruritus bij PBC de totale galzuurconcentratie in serum. Bij gezonde vrijwilligers werd binnen 1 dag na aanvang van behandeling met linerixibat een afname van galzuren in serum gezien ten opzichte van placebobehandeling.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid en veiligheid van linerixibat bij de behandeling van cholestatische pruritus bij patiënten met PBC werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, wereldwijd, multicenter fase 3-onderzoek met de naam GLISTEN. De patiënten (n = 238) werden gerandomiseerd naar gebruik van Lynavoy 40 mg tweemaal daags (n = 119) of placebo (n = 119) gedurende 24 weken. Zeventien patiënten die op afstand deelnamen (volledig gedecentraliseerde onderzoekslocatie) werden niet opgenomen in de werkzaamheidsanalyses (Lynavoy n = 111, placebo n = 110). Eén patiënt die gerandomiseerd was naar gebruik van placebo, trok zich terug voordat de behandeling begonnen was.

Voor deelname in aanmerking komende patiënten hadden een bevestigde diagnose van PBC en matige of ernstige pruritus (beoordeeld met een numerieke beoordelingsschaal voor het scoren van de ergste jeuk [*Worst Itch Numerical Rating Scale* oftewel Worst Itch NRS]) in de 4 weken voorafgaand aan de randomisatie. Patiënten die in de uitgangssituatie een stabiele dosis van UDCA, fibraten, galzuurbindende harsen of andere middelen tegen jeuk gebruikten, kwamen in aanmerking voor deelname en mochten hun PBC- en/of pruritusbehandelingsregime ongewijzigd voortzetten gedurende de looptijd van het onderzoek. Exclusiecriteria waren onder meer leverdecompensatie, chronische virale hepatitis, symptomatische cholelithiasis, actieve cholecystitis, primaire scleroserende cholangitis, alcoholische leverziekte, aanwezigheid van maligniteiten, actieve inflammatoire ziekte van het ileum, bariatrische chirurgie met ileale bypass, huidaandoeningen met jeuk, klinisch significante diarree, ernstig verminderde nierfunctie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m^2) en behandeling met obeticholzuur (OCA).

De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 55,5 jaar (tussen 30-80 jaar), 95% was vrouw, 56% was wit. In de uitgangssituatie was de gemiddelde AF-waarde (bereik) 234 IE/l (46,5 - 1102): 24% van de deelnemers had een waarde ≤ 1 keer de bovengrens van normaal (x ULN), 28% had een waarde > 1 x ULN en < 1,67 x ULN en 48% had een waarde ≥ 1,67 x ULN. De ernst van de jeuk in de uitgangssituatie was gemiddeld (SD) 7,4 (1,5) op basis van de beoordelingsschaal Worst Itch NRS, waarbij 41% in de categorie ‘matige jeuk’ en 59% in de categorie ‘ernstig jeuk’ viel. In de uitgangssituatie gebruikte 97% van de patiënten UDCA. Bij in totaal 43% van de naar linerixibat gerandomiseerde patiënten en 48% van de naar placebo gerandomiseerde patiënten was sprake van gelijktijdig gebruik van fibraten, selectieve serotonineheropnameremmers, galzuurbindende harsen, gabapentine, antihistaminica, opiaatantagonisten, rifampicine en/of pregabaline, die van invloed konden zijn op de jeuk.

Worst Itch NRS-scores

In GLISTEN liet linerixibat wat betreft jeuk in vergelijking met placebo een significante verbetering ten opzichte van de uitgangssituatie zien gedurende 24 weken behandeling (primair eindpunt), zoals weergegeven in tabel 2.

Tabel 2. Verandering ten opzichte van de uitgangssituatie in de Worst Itch NRS-jeukscore[a] gedurende 24 weken

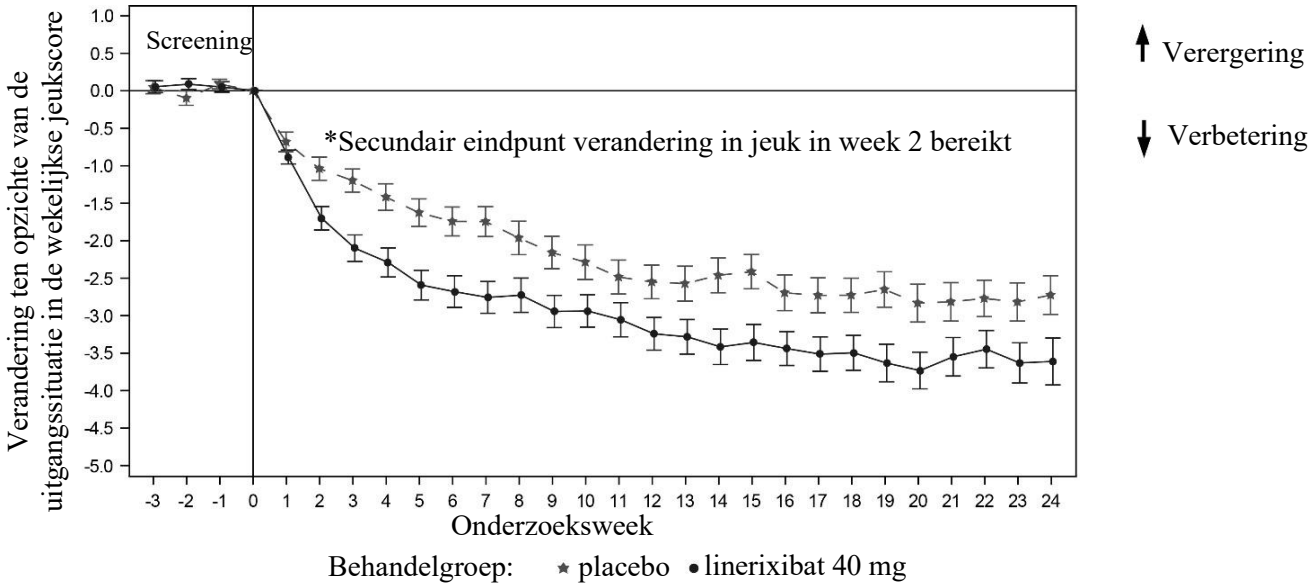
	Lynavoy (n = 111)	**Placebo (n = 109)**
Maandelijkse jeukscore in de uitgangssituatie, gemiddelde (SD)[b]	7,35 (1,62)	7,36 (1,44)
Analyse van de verandering ten opzichte van de uitgangssituatie in de maandelijkse jeukscore gedurende 24 weken[c]		
Verandering ten opzichte van de uitgangssituatie, LS Mean (95% BI)	-2,76 (-3,13; -2,38)	-2,07 (-2,46; -1,69)
LS Mean verschil t.o.v. placebo (95% BI)	-0,68 (-1,14; -0,23)	

	p = 0,003

SD = standaarddeviatie; LS Mean = gemiddelde volgens de kleinstekwadratenmethode;
BI = betrouwbaarheidsinterval.
[a] Worst Itch NRS-beoordelingsschaal: 0 = geen jeuk, tot en met 10 = ergst denkbare jeuk.
[b] Uitgangswaarde voor placebo is bepaald op basis van alle patiënten in de placebogroep, n = 110
[c] Gebaseerd op een volgens de kleinstekwadratenmethode berekend gemiddelde uit een gemengd model voor herhaalde metingen (*mixed-effect model for repeated measures*, MMRM) voor de verandering ten opzichte van de uitgangssituatie in de maandelijkse jeukscore gedurende de periode van 24 weken, met als modeltermen behandeling, bezoek, interactie tussen behandeling en bezoek, jeuk in de uitgangssituatie, interactie tussen jeuk in de uitgangssituatie en bezoek en gelijktijdig gebruik van medicatie tegen jeuk in de uitgangssituatie.

De verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de wekelijkse jeukscore tot en met week 24 is weergegeven in figuur 1. In week 2 was er voor de linerixibatgroep ten opzichte van de placebogroep een significante verbetering wat betreft jeuk op basis van de Worst Itch NRS (wekelijkse jeukscore) te zien (gemiddeld verschil volgens de kleinstekwadratenmethode -0,69 [95% BI: -1,06; -0,31], $p < 0,001$).

Figuur 1. Gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangssituatie in de Worst Itch NRS-jeukscore tot en met week 24, per behandelgroep



Patiënten met een jeukrespons

Het aandeel patiënten met een klinisch betekenisvolle jeukrespons in week 24, gedefinieerd als een verbetering van ≥ 2, ≥ 3 of ≥ 4 punten op de Worst Itch NRS-score ten opzichte van de uitgangssituatie, was onder de naar linerixibat gerandomiseerde patiënten groter dan onder de naar placebo gerandomiseerde patiënten (tabel 3).

Tabel 3. Analyse voor het verschil in jeukresponspercentages in week 24

Behandelgroep	**n**	**% met respons[a]**	**Gecorrigeerd verschil t.o.v. placebo (95% BI)[a]**
Respons: een verlaging van de maandelijkse jeukscore ten opzichte van de uitgangswaarde van ≥ 2			
Lynavoy 40 mg placebo	111 110	68% 62%	6% (-7%, 20%)
Respons: een verlaging van de maandelijkse jeukscore ten opzichte van de uitgangswaarde van ≥ 3			
Lynavoy 40 mg	111	55%	13% (0%[b], 27%)

Behandelgroep	n	% met respons[a]	Gecorrigeerd verschil t.o.v. placebo (95% BI)[a]
placebo	110	42%	
Respons: een verlaging van de maandelijkse jeukscore ten opzichte van de uitgangswaarde van ≥ 4			
Lynavoy 40 mg placebo	111 110	40% 27%	13% (0%[c], 26%)

[a] Gebaseerd op Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) gestratificeerde analyse waarbij gecorrigeerd werd voor stratificatiefactoren in de uitgangssituatie (ernst van de jeuk en gelijktijdig behandelingsregime tegen cholestatische pruritus in de uitgangssituatie). Gecombineerde resultaten van meervoudige imputatie.

[b] De ondergrens van het 95% BI betreft een waarde van -0,2% die is afgerond

[c] De ondergrens van het 95% BI betreft een waarde van 0,4% die is afgerond

Pruritusgerelateerde verstoring van de slaap

Naar linerixibat gerandomiseerde patiënten lieten in vergelijking met naar placebo gerandomiseerde patiënten een significante verbetering zien wat betreft pruritusgerelateerde verstoring van de slaap gedurende 24 weken behandeling (-2,70 voor linerixibat ten opzichte van -2,16 voor placebo; gemiddeld verschil volgens de kleinstekwadratenmethode -0,54 [95% BI: -1,02; -0,06], p = 0,027).

Aanvullende pruritusgerelateerde beoordelingen

In de uitgangssituatie rapporteerden de naar linerixibat en naar placebo gerandomiseerde patiënten een vergelijkbare mate van ernst voor het onderdeel 'jeuk' van de beoordelingsschaal Patient Global Impression of Severity (PGI-S) (beoordelingsperiode: voorgaande 7 dagen; scorebereik: 1 [afwezig] tot en met 5 [heel erg]). Behandeling met linerixibat resulteerde in een grotere verbetering van de PGI-S-score dan gebruik van placebo gedurende 24 weken (gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangssituatie volgens de kleinstekwadratenmethode -1,17 versus -0,80; gemiddeld verschil volgens de kleinstekwadratenmethode -0,37 [95% BI: -0,55; -0,18]). In week 24 was het percentage patiënten dat de jeuk als 'afwezig' of 'licht' karakteriseerde in de linerixibatgroep groter (66%) dan in de placebogroep (48%).

De naar linerixibat gerandomiseerde patiënten meldden, zoals gemeten middels de beoordelingsschaal Patient Global Impression of Change (PGI-C) (scorebereik: 1 [heel veel verbeterd] tot en met 7 [heel veel verslechterd]), een grotere verbetering van de jeuk gedurende 24 weken dan de naar placebo gerandomiseerde patiënten (gemiddelde volgens de kleinstekwadratenmethode 1,97 ten opzichte van 2,51; gemiddeld verschil volgens de kleinstekwadratenmethode -0,53 [95% BI: -0,81; -0,25]). In week 24 was het percentage patiënten dat aangaf dat de ernst van de jeuk 'heel veel verbeterd' was, in de linerixibatgroep groter (54%) dan in de placebogroep (36%) en was het percentage patiënten dat aangaf 'geen verandering' te hebben ervaren, in de placebogroep groter (26%) dan in de linerixibatgroep (3%).

Behoud van de werkzaamheid

In het open-label langetermijnverlengingsonderzoek (LLSAT) bleek het merendeel van de patiënten die na 24 weken behandeling met linerixibat een respons hadden vertoond, hun respons te hebben behouden in week 52: 72,7% van de patiënten met een respons van ≥ 2 punten, 80,8% van de patiënten met een respons van ≥ 3 punten en 81,8% van de patiënten met een respons van ≥ 4 punten.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Lynavoy in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van cholestatische pruritus bij PBC (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Linerixibat remt het ileale galzuurtransporteiwit in het lumen van de dunne darm; daardoor zijn plasmaconcentraties van linerixibat niet relevant voor de klinische werkzaamheid van het geneesmiddel. Na enkelvoudige en herhaalde orale toediening van linerixibat lagen de plasmaconcentraties veelal onder de kwantificatielimiet (10 pg/ml).

Absorptie

Linerixibat wordt na orale toediening minimaal geabsorbeerd. De absolute orale biologische beschikbaarheid van linerixibat is 0,05%. Na meerdere tweemaaldaagse doses van 40 mg linerixibat bij PBC-patiënten met cholestatische pruritus zijn de plasmaconcentraties veelal lager dan de detectielimiet (10 pg/ml) en zeer variabel.

Effect van voedsel

Het effect van voedsel op de plasmaconcentratie van linerixibat is niet klinisch relevant. Vanwege de minimale absorptie van linerixibat waren de farmacokinetische parameters bij onderzoek naar het effect van voedsel zeer variabel. Wanneer 40 mg linerixibat oraal werd toegediend in gevoede toestand, was de maximale systemische concentratie van linerixibat (C_{max}) lager dan wanneer het werd toegediend in nuchtere toestand (verhouding van volgens de kleinstekwadratenmethode berekende geometrische gemiddelden 0,663, 90% BI 0,443 tot 0,991). Ondanks de afwezigheid van klinisch betekeningsvolle farmacokinetische effecten bij gebruik met voedsel, wordt aanbevolen om linerixibat toe te dienen ongeveer 30 minuten voordat er iets gegeten of gedronken wordt (met uitzondering van water), zodat linerixibat het gastro-intestinale lumen kan bereiken voordat er afgifte van galzuren plaatsvindt (zie rubriek 4.2).

Distributie

In vitro was het bereik voor de plasma-eiwitbinding van linerixibat 71,0 tot 76,4%.

Biotransformatie

Na orale toediening van radioactief gelabelde linerixibat zijn er geen metabolieten van linerixibat aangetoond in het plasma. In de feces werden drie minder belangrijke oxidatieve metabolieten aangetoond en elk daarvan vertegenwoordigde een verwaarloosbare hoeveelheid radioactiviteit (minder dan 1%), wat aantoont dat linerixibat bij de mens minimaal wordt gemetaboliseerd.

Eliminatie

Na orale toediening van radioactief gelabelde linerixibat werd ongeveer 97% van de dosis uitgescheiden in de feces; ongeveer 0,04% van de dosis werd uitgescheiden in de urine. Meer dan 99% van de fecale radioactiviteit bleek ongewijzigde en niet-geabsorbeerde linerixibat te betreffen.

Overige speciale populaties

Er werden geen klinisch betekenisvolle verschillen in de farmacokinetiek van linerixibat waargenomen op basis van lichaamsgewicht, leeftijd, geslacht of ras/etniciteit.

Verminderde nierfunctie

Linerixibat is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie of eindstadium nierfalen (*end-stage renal disease*, ESRD), onder wie patiënten die hemodialyse ondergaan. Het wordt niet verwacht dat een verminderde nierfunctie invloed zal hebben op de blootstelling aan linerixibat, aangezien linerixibat minimaal geabsorbeerd wordt en in verwaarloosbare mate wordt teruggevonden in de urine (< 0,04% van de orale dosis).

Verminderde leverfunctie

Metabolisering door de lever draagt niet in belangrijke mate bij aan de eliminatie van linerixibat. In een farmacokinetisch onderzoek met deelnemers met een matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse B) waren de gemiddelde $AUC_{(0-\infty)}$- en C_{max}-waarden respectievelijk ongeveer 13 keer en 9,4 keer hoger dan bij gematchte gezonde proefpersonen. Gezien de minimale absorptie van linerixibat was bij deelnemers met een matig verminderde leverfunctie de systemische blootstelling na een dosis van 40 mg echter nog steeds buitengewoon laag (C_{max} 1.980 pg/ml) en van een vergelijkbare orde van grootte als de blootstelling na een dosis van 40 mg bij patiënten met PBC (C_{max} 922 pg/ml). Linerixibat is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse C).

Geneesmiddeleninteracties

Galzuurbindende harsen

Colestyramine en colesevelam binden linerixibat *in vitro* (78-95% gebonden); daardoor zouden deze harsen het effect van linerixibat op zijn doelwit, IBAT, kunnen remmen (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

IBAT-substraten

Ursodeoxycholzuur (UDCA)

In klinische onderzoeken met linerixibat had gelijktijdige toediening van UDCA en linerixibat geen effect op de plasmaconcentratie van UDCA en werden geen klinisch relevante AF-verhogingen waargenomen (zie rubriek 4.5). Wanneer gelijktijdige toediening van UDCA en linerixibat vergeleken werd met gelijktijdige toediening van UDCA en placebo, was de verhouding van de geometrische gemiddelden (90% BI) voor de dosisgenormaliseerde $AUC_{(0-24)}$ van UDCA 0,99 (0,83; 1,19). Er was echter wel sprake van een significante afname van de UDCA-conjugaten, glyco-UDCA en tauro-UDCA; de klinische relevantie daarvan is nog onduidelijk (zie rubriek 4.5).

Effecten van linerixibat op cytochroom P450-enzymen (CYP-enzymen) en transporteiwitten

In in-vitro-onderzoeken werden de CYP-enzymen 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 en 2E1 niet door linerixibat geremd, maar remde linerixibat CYP3A4 wel. Vanwege de lage geabsorbeerde fractie is een interactie op basis van CYP3A4-remming niet waarschijnlijk. Linerixibat vertoonde geen inductie van de CYP-enzymen 1A2, 2B6 en 3A4.

De transporteiwitten P-glycoproteïne, *breast cancer resistance protein* (BCRP), organisch-aniontransporteiwit (OAT) 1 en 3, organisch-kationtransporteiwit (OCT) 2, en *multi-drug and toxin extrusion protein* (MATE) 1 en 2-K worden niet door linerixibat geremd. In-vitro-onderzoeken wijzen erop dat linerixibat mogelijk OATP1B1 en OATP1B3 kan remmen. Vanwege de lage geabsorbeerde fractie is een interactie echter niet waarschijnlijk.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

Linerixibat veroorzaakte bij onderzoeken met ratten of konijnen geen ontwikkelingstoxiciteit bij doses tot 11 keer (voor ratten) en 4,5 keer (voor konijnen) de AUC bij de maximale aanbevolen dosis voor mensen (*maximal recommended human dose*, MRHD). Linerixibat had geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid of vroegembryonale ontwikkeling bij ratten of op nakomelingen tijdens de dracht en lactatie wanneer linerixibat aan moederdieren werd toegediend bij blootstellingsniveaus die ongeveer 12 keer de AUC bij de MRHD bedroegen. Linerixibat was in het plasma van nakomelingen aanwezig (tot 15,3 ng/ml) door blootstelling tijdens de lactatie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose (E 460)
Natriumcroscarmellose (E 468)
Magnesiumstearaat (E 470b)

Tabletomhulling

Hypromellose (E 464)
Titaandioxide (E 171)
Macrogol (E 1521)
Zwart ijzeroxide (E 172)
Rood ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ondoorschijnende flessen van wit hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met een kindveilige sluiting van polypropyleen en een warmte-inductieverzegeling van polyethyleen, met in elke fles een HDPE-busje met droogmiddel in de vorm van silicagel.

Beschikbare verpakkingsgrootten:

- Afzonderlijke flessen met 28 of 60 filmomhulde tabletten.
- Multiverpakkingen met 180 (3 flessen met elk 60) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ierland
D24 YK11

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2053/001-003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.

BIJLAGE II

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Glaxo Wellcome S.A.
Avda. Extremadura 3
Aranda De Duero
Burgos 09400
Spanje

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:
- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VAN AFZONDERLIJKE FLESSEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lynavoy 40 mg filmomhulde tabletten
linerixibat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg linerixibat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

28 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden. Het in de fles aanwezige busje met droogmiddel niet verwijderen of inslikken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ierland
D24 YK11

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2053/001 28 filmomhulde tabletten
EU/1/26/2053/002 60 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

lynavoy

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLESETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lynavoy 40 mg filmomhulde tabletten
linerixibat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg linerixibat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

28 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden. Het in de fles aanwezige busje met droogmiddel niet verwijderen of inslikken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2053/001 28 filmomhulde tabletten
EU/1/26/2053/002 60 filmomhulde tabletten
EU/1/26/2053/003 180 (3 flessen van 60) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lynavoy 40 mg filmomhulde tabletten
linerixibat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg linerixibat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
Multiverpakking: 180 (3 flessen met elk 60) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden. Het in de fles aanwezige busje met droogmiddel niet verwijderen of inslikken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ierland
D24 YK11

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2053/003 180 (3 flessen van 60) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

lynavoy

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BINNENDOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lynavoy 40 mg filmomhulde tabletten
linerixibat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg linerixibat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

60 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking, mag niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden. Het in de fles aanwezige busje met droogmiddel niet verwijderen of inslikken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ierland
D24 YK11

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2053/003 180 (3 flessen van 60) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

lynavoy

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Lynavoy, 40 mg, filmomhulde tabletten
linerixibat

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Lynavoy en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Lynavoy en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Lynavoy bevat de werkzame stof linerixibat.

Lynavoy wordt gebruikt bij volwassenen met primaire biliaire cholangitis (PBC) voor de behandeling van jeuk die veroorzaakt wordt door de ophoping van galzuren (cholestatische pruritus). PBC is een aandoening waarbij galwegen in de lever na verloop van tijd beschadigd raken. Dit zorgt voor een ophoping van galzuren in het bloed. Waarschijnlijk is deze ophoping de oorzaak van jeuk bij PBC.

Linerixibat werkt door een bepaald eiwit in de dunne darm te blokkeren. Dit eiwit wordt het 'ileale galzuurtransporteiwit' of IBAT genoemd (IBAT is de afkorting van de Engelse naam *ileal bile acid transporter*). Galzuren worden aangemaakt door de lever en afgegeven in de darm om te helpen bij de vertering van voedsel. De meeste galzuren die in de darm worden afgegeven, worden door het IBAT-eiwit weer opgenomen (gereabsorbeerd) en daarna teruggestuurd naar de lever. Door het IBAT-eiwit te blokkeren, vergroot linerixibat de hoeveelheid galzuren die via de ontlasting uit het lichaam verwijderd wordt. Dit helpt de ophoping van galzuren in uw lichaam, en daardoor de jeuk, te verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

➔ **Overleg met uw arts** voordat u dit middel gaat gebruiken als u misschien **allergisch** bent voor een van de stoffen die erin zitten.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als u:

- een ernstig verminderde leverfunctie heeft of heeft gehad.

Terwijl u dit middel gebruikt
- U kunt last krijgen van **diarree**, een zeer vaak voorkomende bijwerking van Lynavoy (zie rubriek 4). Neem contact op met uw arts of apotheker als u tijdens het gebruik van dit middel diarreeklachten krijgt die u belemmeren in uw dagelijkse activiteiten. Patiënten met diarree wordt aangeraden om voldoende te drinken, om uitdroging te voorkomen.
- Gebruik van Lynavoy kan de hoeveelheid van leverenzymen (eiwitten) verhogen, wat een teken kan zijn van leverproblemen. Voordat u begint met de behandeling met dit middel, en ook regelmatig tijdens de behandeling, zal uw arts **bloedonderzoek** doen om te controleren hoe goed uw lever werkt.
- Ook kan uw arts voorafgaand aan en tijdens de behandeling de hoeveelheid vitamine A, D, E en K in uw bloed en uw INR-waarde controleren (INR staat voor *International Normalised Ratio*). Uw INR-waarde is een maat voor uw risico op bloedingen.

➔ **Uw arts zal het u vertellen** als dit middel niet langer geschikt is voor u.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
Geef Lynavoy niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar. Want het is niet bekend of dit middel veilig en werkzaam is in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Neemt u naast Lynavoy nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel uw arts over alle geneesmiddelen die u gebruikt, inclusief:
- geneesmiddelen die **galzuurbindende harsen** worden genoemd (deze worden gebruikt om de opname van galzuren uit de darm te verminderen), zoals **colestyramine**, **colesevelam** of **colestipol**. Deze kunnen de werking van Lynavoy verminderen.

➔ Gebruikt u een van deze geneesmiddelen? Dan moet u Lynavoy minimaal **4 uur vóór** of **4 uur na** de inname van uw galzuurbindende hars innemen.

➔ Voor meer advies kunt u contact opnemen met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

U mag **ursodeoxycholzuur** (**‘urso’**) gebruiken terwijl u Lynavoy gebruikt. Het is normaal gesproken niet nodig om uw dosis aan te passen.

Zwangerschap en borstvoeding
Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding?

➔ **Neem dan contact op met uw arts** of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Lynavoy is niet onderzocht bij vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven. Wordt u zwanger tijdens uw behandeling met dit middel?

➔ **Neem dan contact op met uw arts.**

Het is niet bekend of de werkzame stof in Lynavoy in de moedermelk terechtkomt. Uw arts vertelt u of u borstvoeding kunt geven tijdens uw behandeling of dat u met de borstvoeding of de behandeling moet stoppen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Het wordt niet verwacht dat Lynavoy invloed heeft op hoe goed u kunt rijden en machines kunt gebruiken.

Lynavoy bevat natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is tweemaal daags 1 tablet van 40 mg (één in de ochtend en één in de avond).

Lynavoy is een tablet die via de mond moet worden ingenomen. Slik de tablet in zijn geheel door, samen met wat water, zoals hieronder beschreven.

- Neem Lynavoy in **op een lege maag**; water mag u zo nodig op elk moment drinken (maar andere dranken niet).
- Wacht na de inname van Lynavoy ongeveer **30 minuten voordat** u **iets eet of drinkt** (behalve water).

Moet u ook een galzuurbindende hars (zoals colestyramine, colesevelam of colestipol) innemen?
- Doe dat dan minimaal **4 uur vóór** of **4 uur na** uw inname van Lynavoy (zie ook 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?' in rubriek 2).

In het flesje met de tabletten zit een busje met droogmiddel. Dit mag u **niet** verwijderen of inslikken (zie 'Hoe ziet Lynavoy eruit en hoeveel zit er in een verpakking?' in rubriek 6).

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?
Heeft u te veel Lynavoy-tabletten ingenomen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voor advies. De meest waarschijnlijke effecten bij inname van te veel van dit middel zijn diarree en maagpijn.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?
Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen. Neem de vergeten dosis in zodra u eraan denkt. Neem dit middel daarna weer gewoon in op uw gebruikelijke innamemomenten. Twijfelt u over wat u moet doen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als u stopt met het innemen van dit middel
Blijf Lynavoy innemen zolang uw arts u dat aanraadt. Stop er niet mee tenzij uw arts u dat adviseert.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)
- diarree
- buikpijn

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij tot 1 op de 10 gebruikers)
- verhoging van enzymen (eiwitten) die worden aangemaakt door de lever (ALAT, ASAT), aangetoond bij bloedonderzoek

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden

via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking en het flesetiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

De fles goed gesloten houden en in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen vocht.

In de fles zit een plastic busje met droogmiddel. Laat het droogmiddel in de fles zitten om de tabletten te beschermen tegen vocht. Slik het droogmiddel niet in.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
- De werkzame stof in dit middel is linerixibat. Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg linerixibat.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  Tabletkern: microkristallijne cellulose (E 460), natriumcroscarmellose (E 468), magnesiumstearaat (E 470b).
  Tabletomhulling: hypromellose (E 464), titaandioxide (E 171), macrogol (E 1521), zwart ijzeroxide (E 172), rood ijzeroxide (E 172).

Zie ‘Lynavoy bevat natrium’ in rubriek 2 voor meer informatie over de hoeveelheid natrium in Lynavoy-tabletten.

Hoe ziet Lynavoy eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Lynavoy-tabletten van 40 mg zijn paarse, ronde, dubbelbolle (biconvexe), filmomhulde tabletten met aan één zijde de markering ‘GS 3JG’.

Lynavoy wordt geleverd in flessen die zijn afgesloten met een moeilijk door kinderen te openen sluiting. Het middel is beschikbaar in flessen met 28 of 60 filmomhulde tabletten, of als multiverpakkingen met daarin 3 flessen met 60 filmomhulde tabletten (180 filmomhulde tabletten).

In elke fles zit een plastic busje met droogmiddel om de tabletten te beschermen tegen vocht. Laat na opening van de fles het droogmiddel in de fles zitten. Verwijder het droogmiddel niet en slik het niet in.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24

Ierland
D24 YK11

Fabrikant
Glaxo Wellcome S.A.
Avda. Extremadura 3
Aranda De Duero
Burgos 09400
Spanje

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

България
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Česká republika
GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark
GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf.: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España
GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France
Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Lietuva
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Magyarország
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich
GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska
GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal
GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

Hrvatska
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 385 800787089

Ireland
GlaxoSmithKline (Ireland)
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Κύπρος
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

România
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige
GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.